

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 12 JUIL. 2004

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

DOCUMENT DE PRIORITÉ
PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

BEST AVAILABLE COPY

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

3, rue de Saint Pétersbourg

75 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354*03

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE page 1/2



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 • W / 210502

Réservé à l'INPI

MISE DES PIÈCES

3 OCT 2003

75 INPI PARIS

0311595

D'ENREGISTREMENT

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE

PAR L'INPI

03 OCT. 2003

Des références pour ce dossier

(facultatif) 18886-CLO

1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

LES LABORATOIRES SERVIER

Direction Brevets

12, place de La Défense

92415 COURBEVOIE Cedex

FRANCE

Confirmation d'un dépôt par télécopie

☐ N° attribué par l'INPI à la télécopie

2 NATURE DE LA DEMANDE

Cochez l'une des 4 cases suivantes

Demande de brevet

☒

Demande de certificat d'utilité

☐

Demande divisionnaire

☐

Demande de brevet initiale

N°

Date

ou demande de certificat d'utilité initiale

N°

Date

Transformation d'une demande de
brevet européen *Demande de brevet initiale*

☐

N°

Date

3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

NOUVELLE ASSOCIATION D'UN ANTI-ATHEROTHROMBOTIQUE ET D'UN ANTIAGREGANT PLAQUETTAIRE

4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ

OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE

LA DATE DE DÉPÔT D'UNE

DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

☐ S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)

☒ Personne morale

☐ Personne physique

Nom
ou dénomination sociale

LES LABORATOIRES SERVIER

Prénoms

Forme juridique

N° SIREN

Code APE-NAF

Domicile
ou
siège

Rue

Code postal et ville

Pays

12, place de La Défense

92415 COURBEVOIE Cedex

FRANCE

Nationalité

N° de téléphone (facultatif)

01.55.72.60.00

N° de télécopie (facultatif) 01.55.72.72.13

Adresse électronique (facultatif)

☐ S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

Remplir impérativement la 2ème page



BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE
page 2/2

BR2

REMISE DES PIÈCES	
DATE	3 OCT 2003
LIEU	75 INPI PARIS
N° D'ENREGISTREMENT	0311595
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI	

DB 540 W / 210502

6 MANDATAIRE (obligatoire)	
Nom	JAGUELIN-GUINAMANT
Prénom	Sylvie
Cabinet ou Société	LES LABORATOIRES SERVIER
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel	
Adresse	Rue
	Code postal et ville
	Pays
N° de téléphone (facultatif)	12, place de La Défense
N° de télécopie (facultatif)	19 24 11 15 COURBEVOIE Cedex
Adresse électronique (facultatif)	FRANCE
N° de téléphone (facultatif)	01.55.72.60.00
N° de télécopie (facultatif)	01.55.72.72.13
Adresse électronique (facultatif)	
7 INVENTEUR(S)	
Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques	
Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes	<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)
8 RAPPORT DE RECHERCHE	
Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Paiement échelonné de la redevance (en deux versements)	Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES	
Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence): AG [] [] [] [] []	
10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS	
<input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences	
Le support électronique de données est joint	<input type="checkbox"/>
La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe	<input type="checkbox"/>
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes	
11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)	
 SYLVIE JAGUELIN-GUINAMANT, Ingénieur Brevets	
VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI	
M. ROCHET	

La nouvelle invention a pour objet une nouvelle association d'un anti-athérothrombotique et d'un antiagrégant plaquettaire et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

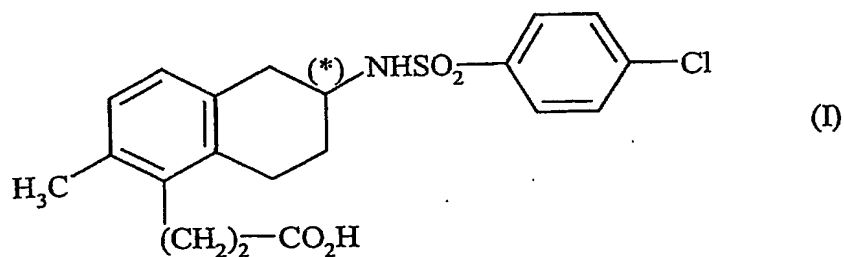
Plus spécifiquement, la présente invention concerne l'association d'un antagoniste spécifique des récepteurs TP et de clopidogrel.

- 5 Le thromboxane A_2 (TXA_2) est un métabolite instable de l'acide arachidonique qui est impliqué dans la pathogenèse de nombreuses maladies cardiovasculaires. Le thromboxane A_2 est un puissant activateur des plaquettes mais également un puissant vasoconstricteur qui possède des propriétés prolifératives et pro-adhésives cellulaires.

- 10 Le TXA_2 et d'autres métabolites de l'acide arachidonique tels que les endoperoxydes (PGG_2 - PGH_2), les HETE et les isoprostanes exercent leur activité par le biais de récepteurs communs nommés récepteurs TP (thromboxane - prostaglandines - endoperoxydes).

- Récemment, de nombreux travaux de recherche ont été effectués dans le but de prévenir les phénomènes liés à la production excessive de thromboxane A_2 dans les systèmes cardiovasculaire et neurovasculaire. Parmi ces antagonistes, ceux décrits dans le brevet EP
15 648 741 se sont avérés de puissants et sélectifs antagonistes des récepteurs TP, actifs par voie orale et ayant une longue durée d'action.

Plus particulièrement, le composé (A) de formule (I) :



- 20 sous forme racémique ou d'isomère optiquement pur ainsi que ses sels d'addition pharmaceutiquement acceptables, s'est avéré être un puissant anti-athérothrombotique.

Le composé A est un antagoniste spécifique des récepteurs TP, plus particulièrement un antagoniste spécifique du thromboxane A_2 et des récepteurs des prostaglandines-endoperoxydes (PGG_2 - PGH_2) qui lui confère un puissant effet athérothrombotique.

5 De manière générale, la formation d'un thrombus après la rupture d'une plaque d'athérome résulte de l'interaction entre les plaquettes circulantes et le collagène de la lame basale de l'endothélium vasculaire exposée au flux sanguin. Ce phénomène est nommé athérothrombose.

10 Le collagène est présent dans la lame basale de la paroi vasculaire et est le facteur déterminant de la thrombogénicité des lésions athéromateuses chez l'homme comme chez l'animal.

L'adhésion plaquettaire aux fibres du collagène intervient via le récepteur au collagène et implique l'adhésion des plaquettes, leur activation et leur agrégation.

15 L'activation des plaquettes est accompagnée de la libération de deux principaux agonistes, l'ADP et le thromboxane A_2 qui se lient à leurs récepteurs respectifs ($P2Y$, TP) sur les plaquettes adjacentes et amplifient l'adhésion et l'agrégation plaquettaire.

L'ADP est également présent dans le sang en tant que médiateur circulant, alors que le thromboxane A_2 est un puissant médiateur secondaire formé dans les plaquettes activées à partir de l'acide arachidonique via la cyclo-oxygenase 1.

20 Le thromboxane A_2 non seulement favorise la thrombose mais induit également un dysfonctionnement de la paroi vasculaire (vasoconstriction) et favorise la prolifération et l'infiltration inflammatoire de la paroi.

Parmi les traitements antiplaquettaires disponibles actuellement, l'aspirine permet l'inhibition de la production plaquettaire issue du thromboxane A_2 , le clopidogrel, quant à lui, inhibe l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP.

L'ADP et le thromboxane A₂ jouent un rôle important et complémentaire dans la formation du thrombus artériel.

Le composé A agit en bloquant l'agrégation plaquettaire induite par le thromboxane A₂ et les autres ligands des récepteurs TP, quelle que soit leur origine, plaquettaire ou
5 extraplaquettaire.

Il agit de plus en inhibant la vasoconstriction induite par le thromboxane A₂ et en s'opposant au dysfonctionnement endothélial et à la prolifération ainsi qu'à l'inflammation de la paroi vasculaire.

Nous avons maintenant découvert chez l'Homme que l'association du composé A avec le
10 clopidogrel permettait de façon surprenante d'obtenir une synergie d'activité antithrombotique.

En effet, le composé A et le clopidogrel agissant sur des voies complètement différentes de l'agrégation plaquettaire, il était particulièrement judicieux d'associer ces deux composés afin d'envisager une nouvelle approche thérapeutique.

15 De manière surprenante, il s'est avéré que l'association du composé A et du clopidogrel permettait d'obtenir une importante synergie d'activité qu'aucun enseignement de la littérature ne pouvait laisser prévoir. Cette association a permis d'améliorer l'effet antithrombotique évalué par l'inhibition de l'agrégation plaquettaire *ex-vivo* induite par le collagène.

20 Lors de ce test, il a été montré que l'activité antithrombotique du composé A est potentialisée en présence de clopidogrel et augmente de manière extrêmement importante et totalement non prévisible. En outre cette association présente un bon profil d'acceptabilité.

Dans les associations selon l'invention, le composé (A) et le clopidogrel peuvent se
25 présenter sous forme de sels pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les sels d'addition du composé (A), on peut citer à titre non limitatif les sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable comme les sels de sodium, de potassium, de *tert*butylamine, de diéthylamine, etc...

A titre préférentiel, le sel utilisé sera le sel de sodium.

- 5 Parmi les sels d'addition du clopidogrel, on préférera l'hydrogénosulfate.

Dans les associations selon l'invention, le composé (A) possède préférentiellement la configuration absolue (R).

- 10 La présente invention concerne également les compositions pharmaceutiques renfermant une association du composé (A) et de clopidogrel, éventuellement sous forme de sels pharmaceutiquement acceptables avec un ou plusieurs excipients inertes, non toxiques et appropriés.

- 15 Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les suppositoires, les crèmes, pommades, gels dermiques, etc...

La posologie est adaptable selon la nature et la sévérité de l'affection, la voie d'administration ainsi que l'âge et le poids du patient.

Dans les compositions selon l'invention, les quantités des principes actifs sont comprises entre 1 et 300 mg pour le composé (A) et entre 10 et 600 mg pour le clopidogrel.

- 20 Les compositions selon l'invention sont donc utiles pour le traitement des maladies cardiovasculaires dans lesquelles l'activation des récepteurs TP est impliquée ainsi que pour le traitement des conséquences de ces maladies. Ces conditions incluent à titre non limitatif le syndrome coronaire aigu, l'angor stable ou instable, le dysfonctionnement endothélial, les maladies vasculaires liées à l'athérosclérose, l'hypertension, le diabète,

l'insuffisance cardiaque, la prévention et le traitement des troubles du système vasculaire, cardiovasculaire ou neurovasculaire, et des troubles thromboemboliques associés notamment à l'athérosclérose, la fibrillation auriculaire, les gestes chirurgicaux invasifs en cardiologie, neurologie, pathologie vasculaire et radiologie (angioplastie, pose de stents, pontages, cathéters...).

Mesure de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par le collagène :

10 10 mg du composé A et 75 mg de clopidogrel ont été administrés par voie orale pendant trois jours à 18 volontaires, traités au préalable par 75 mg de clopidogrel pendant 7 jours. L'effet de l'association du composé A et du clopidogrel a été comparé aux effets du composé A et du clopidogrel administrés séparément.

Lors de ce test, le pourcentage d'inhibition de l'agrégation plaquettaire ex-vivo induite par le collagène (5µg/ml) a été calculé par mesure de l'agrégation plaquettaire sur plasma citraté riche en plaquettes (PRPc) à l'aide d'un agrégomètre.

Les résultats obtenus sont les suivants :

- 15 – l'administration du composé A seul conduit à 35 % d'inhibition,
- l'administration du clopidogrel seul conduit à 11 % d'inhibition,
- l'administration de l'association du composé A et du clopidogrel conduit à 62 % d'inhibition.

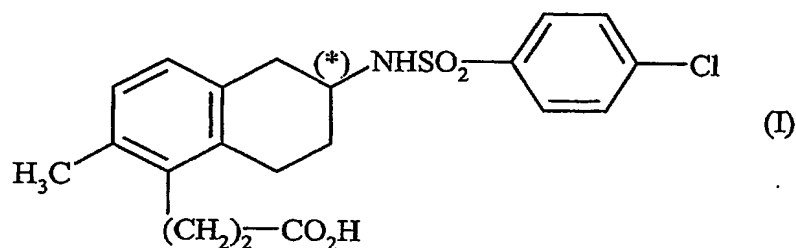
20 Les résultats montrent très clairement que l'administration de ces deux composés en association permet d'obtenir un effet synergique sur l'agrégation plaquettaire induite par le collagène.

Cet effet antiagrégant obtenu grâce à l'association est ainsi supérieur à la somme des effets des deux produits pris séparément. Rien dans la littérature ne pouvait laisser suggérer ce type de résultat.

25 Les résultats suggèrent que cette association peut s'avérer bénéfique dans les conditions aiguës ou chroniques où un effet antithrombotique majoré associé à un effet vasculaire est nécessaire (prise en charge en aigu ou prévention secondaire des maladies neurovasculaires ou cardiovasculaires...).

REVENDICATIONS

1- Association du composé (A) de formule (I) éventuellement sous forme d'isomère optique ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptable et de clopidogrel ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptable :



5

2- Association selon la revendication 1 caractérisée en ce que le composé (A) est sous la forme d'isomère optique de configuration (R).

3- Association selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2 caractérisée en ce que le composé (A) est sous la forme d'un sel de sodium.

10 4- Association selon l'une quelconque des revendications 1, 2 ou 3 caractérisée en ce que le clopidogrel est sous forme d'hydrogénosulfate.

5- Composition pharmaceutique contenant comme principes actifs une association du composé (A) éventuellement sous forme d'isomère optique ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et de clopidogrel ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes pharmaceutiquement acceptables.

15

6- Composition pharmaceutique selon la revendication 5 caractérisée en ce que le composé (A) est sous la forme d'isomère optique de configuration (R).

7- Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 5 ou 6 caractérisée en ce que le composé (A) est sous forme de sel de sodium.

8- Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 5, 6 ou 7 caractérisée en ce que le clopidogrel est sous forme d'hydrogénosulfate.

5 9- Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 5 à 8 caractérisé en ce que les quantités de principes actifs sont respectivement comprises entre 1 et 300 mg pour le composé (A) et 10 et 600 mg pour clopidogrel.

10 10- Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 5 à 9 utile pour le traitement des maladies cardiovasculaires dans lesquelles l'activation des récepteurs TP est impliquée ainsi que pour le traitement des conséquences de ces maladies.

15 11- Composition pharmaceutique selon la revendication 10 utile pour le traitement du syndrome coronaire aigu, de l'angor stable ou instable, du dysfonctionnement endothélial, des maladies vasculaires liées à l'athérosclérose, à l'hypertension, au diabète et à l'insuffisance cardiaque, la prévention et le traitement des troubles du système vasculaire, cardiovasculaire ou neurovasculaire, et des troubles thromboemboliques associés notamment à l'athérosclérose, la fibrillation auriculaire, les gestes chirurgicaux invasifs en cardiologie, neurologie, pathologie vasculaire et radiologie.

reçue le 22/10/03



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

N° 11 235*02

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 1. .

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		18886-CLO	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		03/11/95	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) NOUVELLE ASSOCIATION D'UN ANTI-ATHEROTHROMBOTIQUE ET D'UN ANTIAGREGANT PLAQUETTAIRE			
LE(S) DEMANDEUR(S) : LES LABORATOIRES SERVIER 12, place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		CLOAREC-BLANCHARD	
Prénoms		Laure	
Adresse	Rue	13, rue Emile Duclaux	
	Code postal et ville	75015	PARIS
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		CORDA	
Prénoms		Stefano	
Adresse	Rue	43, rue Petion	
	Code postal et ville	75011	PARIS
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		LEROND	
Prénoms		Laurence	
Adresse	Rue	20, avenue La Bruyère	
	Code postal et ville	78160	MARLY-LE-ROI
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Le 3 octobre 2003			
Sylvie LAGUEN-GUINAMANT, Ingénieur Brevets			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.